

The measurement and consequences of daily glucose variability

Citation for published version (APA):

Foreman, Y. D. (2021). *The measurement and consequences of daily glucose variability: a meaningful addition to the mean?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211020yf>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211020yf](https://doi.org/10.26481/dis.20211020yf)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

De methodologie en gevolgen van dagelijkse glucosevariabiliteit

Een zinvolle aanvulling op het gemiddelde?

Introductie

Diabetes mellitus, ook wel bekend als suikerziekte, treft op dit moment wereldwijd circa 463 miljoen mensen. Aangezien voorspeld wordt dat dit aantal de komende jaren nog sterk zal toenemen, gaat men ervan uit dat suikerziekte een nog groter gezondheidsprobleem zal gaan vormen. Onder diabetes worden verschillende stofwisselingsziekten geschaard die allen gekenmerkt worden door verhoogde suikerwaarden in het bloed, waarvan diabetes type 1 (5-10%) en diabetes type 2 (90-95%) het vaakst voorkomen. Diabetes verhoogt niet alleen het risico op vroegtijdig overlijden, maar maakt aangedane personen ook vatbaarder voor verscheidene chronische aandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten, dementie en de klassieke complicaties aan het netvlies (retinopathie), de zenuwen (neuropathie) en nieren (nefropathie). Toenemend bewijs laat zien dat zelfs al het hebben van licht verhoogde bloedsuikerconcentraties (prediabetes) een verhoogd risico op dergelijke ziekten geeft.

Diabetes aan sich heeft, evenals de daaraan gerelateerde aandoeningen, duidelijke negatieve gevolgen op individueel niveau door verlies van kwaliteit van leven. Bovendien ondervindt de maatschappij schade, onder meer door de grote economische effecten van diabetes. De behandeling van diabetes, die doorgaans zowel leefstijlinterventies als medicatie omvat, is in het bijzonder gericht op preventie van het optreden of verergeren van complicaties. Het verlagen van bloedsuikerwaarden is een van de belangrijkste manieren om dit te bereiken. Het HbA_{1c}-gehalte in het bloed is al tientallen jaren de eerste keus om een indruk te krijgen van de gemiddelde bloedsuikerspiegel van de afgelopen twaalf weken. Het geeft echter onvoldoende informatie over de schommelingen in bloedsuiker (glucose) over de dag.

Deze bloedsuikerschommelingen, ook wel dagelijkse glucosevariabiliteit genoemd, zouden een beïnvloedbare risicofactor kunnen zijn voor bovengenoemde complicaties, onafhankelijk van de gemiddelde bloedsuikerwaarde. Aangezien het nauwkeurig meten van dagelijkse glucosevariabiliteit tot voor kort op grote schaal zeer beperkt mogelijk was, is er op dit moment een gebrek aan grote en degelijk uitgevoerde studies die de mogelijke gevolgen van dagelijkse glucosevariabiliteit onderzocht hebben. Met dit proefschrift streef ik ernaar om het onderzoek naar de mogelijke gevolgen van glucosevariabiliteit uit te breiden en aspireer ik om specifieke methodologische aspecten van het meten van dagelijkse glucosevariabiliteit en het middel dat daar normaliter voor gebruikt wordt, continue glucosemonitoring (CGM), onder de loep te nemen. Dit met het doel om op het gebied van diabeteszorg zowel de huidige klinische praktijk als toekomstig onderzoek te verbeteren.

Belangrijkste bevindingen

Methodologie van continue glucosemonitoring en het meten van dagelijkse glucosevariabiliteit

In de diabeteszorg wordt CGM in toenemende mate toegepast. De meeste van zulke monitors zijn in staat om minstens één week lang om de vijf minuten glucosewaarden te meten, waardoor een grote hoeveelheid gegevens over dagelijkse bloedsuikerprofielen verzameld kan worden. Deze bloedsuikergegevens kunnen vervolgens gebruikt worden om een aanzienlijk aantal indices te berekenen. In dit proefschrift is vooral gewerkt met de volgende indices: gemiddelde sensorglucose, standaarddeviatie, variatiecoëfficiënt en 'time in range' (TIR). Van deze indices zijn standaarddeviatie en variatiecoëfficiënt de meest gebruikte maten om dagelijkse glucosevariabiliteit uit te drukken. TIR is een relatief nieuwe index die het percentage van glucosewaarden binnen het streefgebied van 3,9 en 10 mmol/l weergeeft. TIR wordt bepaald door de gemiddelde glucosewaarden en de mate van dagelijkse glucosevariabiliteit.

In *hoofdstuk 2* hebben we in De Maastricht Studie onderzocht hoeveel dagen er nodig zijn om met CGM voldoende betrouwbaar de gemiddelde sensorglucose, standaarddeviatie en variatiecoëfficiënt te meten bij mensen met een normale suikerstofwisseling, prediabetes of diabetes type 2. Voorheen was dit namelijk alleen voor personen met diabetes type 1 onderzocht. Wij hebben gevonden dat afhankelijk van de gekozen index en de suikerstofwisselingstatus het benodigde aantal dagen neerkomt op één tot drie. Dit is een relevante bevinding vanuit het specifieke oogpunt van wetenschappelijke studies, omdat het laat zien dat het valide is om de meetperiode voor personen met een normale suikerstofwisseling, prediabetes of diabetes type 2 te verkorten tot drie functionele dagen om zo de last van studiedeelname te verlichten zonder afbreuk te doen aan de betrouwbaarheid van de meting.

In *hoofdstuk 2* hebben we tevens referentiewaarden vastgesteld voor de gemiddelde sensorglucose (5,03 - 6,69 mmol/l), standaarddeviatie (0,44 - 1,37 mmol/l) en variatiecoëfficiënt (7,74 - 22,45%) aan de hand van een groep deelnemers van De Maastricht Studie die allen een normale suikerstofwisseling hadden. De referentiewaarden voor deze indices waren tot nu toe zeer beperkt onderzocht bij personen zonder diabetes.

In *hoofdstuk 2* hebben we verder onderzocht of indices die het bloedsuikerprofiel tijdens een orale glucosetolerantietest (OGTT) beschrijven kunnen worden gebruikt om dagelijkse glucosevariabiliteit te kwantificeren. We hebben laten zien dat de incrementele glucosepiek (IGP), die wordt berekend door de nuchtere glucosewaarde af te trekken van de hoogste bloedsuikerwaarde tijdens de OGTT, een valide index van dagelijkse glucosevariabiliteit is en tevens de voorkeur verdient boven de absolute glucosepiekwaarde en de 1-uursglucosewaarde. Deze bevinding is met name relevant

voor onderzoeken die wel over OGTT- maar niet over CGM-data beschikken. Hoewel er in het geval van De Maastricht Studie wel CGM-gegevens verzameld zijn, heeft IGP als duidelijk voordeel dat deze waarden beschikbaar zijn voor een aanzienlijk groter aantal deelnemers (zie *De gevolgen van dagelijkse glucosevariabiliteit*).

In *hoofdstuk 3* hebben we onderzocht of op machine learning gebaseerde glucosewaardevoorspellingsmodellen gebruikt kunnen worden om bepaalde aspecten van de kunstmatige alvleesklier te verbeteren. De kunstmatige alvleesklier is een medisch hulpmiddel dat CGM, insulinepomp en controlealgoritme combineert om automatisch de bloedglucosespiegels te reguleren. De verbeterpunten die wij streefden aan te pakken zijn de circa 10 minuten die de glucosesensor op de suikerwaarden in het bloed achterloopt en de korte perioden van sensorstoring. We hebben 1,4 miljoen glucosedatapunten van deelnemers van De Maastricht Studie benut om te laten zien dat een met machine learning getraind model dat slechts 30 minuten aan voorafgaande CGM-gegevens gebruikt in staat is om nauwkeurig 15 en 60 minuten vooruit te voorspellen. Zo was meer dan 98% van de voorspellingen bij personen met diabetes type 2 klinisch zeer veilig. Ons voorspellingsmodel presteerde bovendien beter dan het model op basis van de grootste studie bij personen met diabetes type 2 tot nu toe.

In *hoofdstuk 3* hebben we verder onderzocht of ons voorspellingsmodel tevens bruikbaar was voor personen met diabetes type 1, aangezien zij op dit moment de voornaamste doelgroep voor de kunstmatige alvleesklier zijn en in het algemeen grotere, minder voorspelbare dagelijkse bloedsuikerschommelingen hebben. Hiervoor hebben we de openbaar beschikbare OhioT1DM-dataset gebruikt, die vaak wordt aangewend voor de evaluatie van modelprestaties. Hoewel we zagen dat onze modellen goed presteerden in mensen met diabetes type 1, was de prestatie wel minder goed dan voor de studiepopulatie van De Maastricht Studie. Desalniettemin hadden de modellen voldoende klinische veiligheid en presteerden ze net zo goed als de meest recente onderzoeken in het veld. We verwachten dat verdere technische optimalisatie van onze modellen in combinatie met een grotere populatie van individuen met diabetes type 1 de nauwkeurigheid en veiligheid nog verder zal verbeteren.

In *hoofdstuk 3* hebben we aanvullend onderzocht of de bloedsuikervoorspelling kan worden verbeterd door bewegingssensorgegevens aan de CGM-data toe te voegen. Het is namelijk bekend dat fysieke activiteit de bloedsuikerwaarden kan beïnvloeden. Onze modellen werden slechts in zeer geringe mate verbeterd door de informatie die de bewegingssensor bijdroeg, wat voor een deel verklaard kan worden door de reeds hoge accuratesse van de basale modellen.

In *hoofdstuk 4* hebben we, gebruik makende van gegevens van deelnemers uit De Maastricht Studie en de Deense PRE-D Trial, geëvalueerd wat de validiteit en generaliseerbaarheid zijn van het recent gepropageerde ‘glucotype’ als een CGM-index van dagelijkse glucosevariabiliteit. We toonden aan dat de verdeling van de drie

glucotypes (lage, matige of ernstige variabiliteit) waargenomen in de originele studie slecht generaliseert naar andere studiepopulaties. Bovendien hebben we aangetoond dat de meeste deelnemers een groot deel van de tijd doorbrengen in andere glucotypes dan het glucotype dat hun primair is toegewezen. Het belangrijkste is dat we, met behulp van gegevens van de bovengenoemde cohorten en de originele studie, hebben vastgesteld dat de classificatie van glucotypes bijna volledig wordt bepaald door gemiddelde sensorglucose. Daarmee betwisten we de bewering van de originele auteurs dat het glucotype een 'allesomvattendere maat is voor het patroon van bloedsuikerfluctuaties dan de standaard methoden die momenteel worden gebruikt'.

De mogelijke gevolgen van dagelijkse glucosevariabiliteit

Dagelijkse glucosevariabiliteit werd vijftien jaar geleden geopperd als een onafhankelijke en potentieel beïnvloedbare risicofactor voor met diabetes samenhangende complicaties. Sindsdien heeft een relatief klein aantal onderzoeken onderzocht of dit het geval is voor hart- en vaatziekten, cognitieve achteruitgang en schade aan de allerkleinste bloedvaten en zenuwen. Het merendeel van deze onderzoeken heeft qua studieopzet duidelijk verbeterpunten. Deze betreffen onder meer de grootte van de onderzoekspopulaties (kleinere studies geven grotere kans op toevalstreffers, maar ook op het missen van relevante verbanden), het meenemen van specifieke risicofactoren in de analyses (het weglaten van belangrijke risicofactoren kan het onderzochte verband verstoren) en het meten van dagelijkse glucosevariabiliteit (weinig precies meten geeft zwakkere verbanden). De hiervoor genoemde beperkingen zijn overigens wel begrijpelijk als men bedenkt dat het tot voor kort een uitdaging was om op grote schaal CGM-metingen uit te voeren, gedeeltelijk vanwege de apparatuurskosten en deelnemerbelasting. Logischerwijs volgt hieruit dat studies die deelnemers niet op één vast moment bestudeerd hebben (cross-sectioneel onderzoek), maar over langere tijd opgevolgd hebben (prospectief onderzoek) nog schaarser zijn.

In dit proefschrift hebben we, in een grote, goed gekarakteriseerde onderzoekspopulatie (De Maastricht Studie), de cross-sectionele verbanden van dagelijkse glucosevariabiliteit, gemeten met CGM en OGTT, met meerdere 'voorlopers' van de bovengenoemde ziekten bestudeerd. Stijfheid van de grote lichaamsslagader (aorta) wordt bijvoorbeeld als een relevante voorloper van hart- en vaatziekten gezien en eerdere onderzoeken hebben laten zien dat de mate ervan ook samenhangt met de kans op overlijden. De hiervoor beschreven benadering heeft bepaalde voordelen. Zo worden verbanden eerder aangetoond als gebruik wordt gemaakt van continue (bijv. mate van aortastijfheid) in plaats van dichotome (bijv. hartinfarct) uitkomstmaten. Ook kan de benadering inzicht verschaffen in de onderliggende biologische processen. Het heeft echter ook bepaalde nadelen. Zo is het klinische belang veel duidelijker voor de verbanden met een ongunstige uitkomstmaat (bijv. hartinfarct) dan met voorlopers

ervan (bijv. mate van aortastijfheid). Aanvullend belemmert het cross-sectionele ontwerp van onze studies het inzicht in de oorzakelijkheid van de verbanden.

In *hoofdstukken 5 en 6* hebben wij dit onderzocht voor verschillende uitkomstmaten die als voorlopers van hart- en vaatziekten worden beschouwd. Wij hebben laten zien dat grotere dagelijkse glucosevariabiliteit (uitgedrukt als standaarddeviatie, variatiecoëfficiënt en IGP) en lagere TIR consistent samenhangen zijn met grotere aortastijfheid, onafhankelijk van demografische aspecten, cardiovasculaire risicofactoren en levensstijlfactoren. Dit kan erop wijzen dat dagelijkse glucosevariabiliteit een onafhankelijke risicofactor is voor hart- en vaatziekten. In tegenstelling tot de aortastijfheidsbevindingen, werden er geen consistente verbanden gevonden tussen dagelijkse glucosevariabiliteit en stijfheid, wanddikte en wandstress van de halsslagader. In *hoofdstuk 6* worden mogelijk aanwijzingen gezien voor een verband tussen hogere dagelijkse glucosevariabiliteit en een lagere enkel-arm-index (slechtere slagaderlijke doorbloeding van de benen ten gevolge van slagaderverkalking). Het deelnemersaantal van ca. 800 personen was echter niet hoog genoeg om een toevallig verband te verwerpen.

In *hoofdstukken 5 en 7* hebben wij de verbanden onderzocht tussen dagelijkse glucosevariabiliteit en de allerkleinste bloedvaten en zenuwen. In *hoofdstuk 5* hebben wij geen verbanden gevonden tussen dagelijkse glucosevariabiliteit en de functie van de allerkleinste bloedvaten in het oog en in de huid. In *hoofdstuk 7* hebben wij wel een consistent en onafhankelijk verband gevonden tussen hogere dagelijkse glucosevariabiliteit en lagere zenuwlaagdikte in het netvlies. Dit laatste kan erop wijzen dat dagelijkse glucosevariabiliteit een risicofactor is voor neurodegeneratie en daarmee ook voor retinopathie en neuropathie. In *hoofdstuk 7* is tevens gevonden dat suikerstofwisselingsstatus en maten van gemiddelde glykemie samenhangen met de zenuwlaagdikte in het netvlies.

In *hoofdstuk 8* hebben wij het verband onderzocht tussen dagelijkse glucosevariabiliteit en het denkvermogen, beoordeeld met verschillende neuropsychologische testen. In dit hoofdstuk hebben wij in een groep van ruim 3000 deelnemers consistente verbanden gevonden tussen hogere IGP-waarden en lagere score op het algehele denkvermogen en het specifieke domein 'executief functioneren en aandacht' (de hogere controlefuncties van de hersenen), maar niet op de domeinen 'geheugen' en 'informatieverwerkingssnelheid'. Dit kan erop wijzen dat dagelijkse glucosevariabiliteit een onafhankelijke risicofactor is voor dementie. In de kleinere CGM-onderzoeksgroep (ca. 800 deelnemers) zijn er echter geen duidelijk verbanden gevonden tussen dagelijkse glucosevariabiliteit en denkvermogen, hoewel er wel een onafhankelijk verband werd gevonden voor lagere TIR en slechtere scores op 'executief functioneren en aandacht'.

Conclusie

Concluderend biedt dit proefschrift verschillende aangrijpingspunten om het meten van dagelijkse glucosevariabiliteit (bij voorkeur met CGM) te verbeteren, niet alleen in wetenschappelijke studies, maar ook in de klinische praktijk. Dit door de betrouwbaarheid van registratieperiodes te evalueren, door op machinaal leren gebaseerde glucosevoorspellingsmodellen te onderzoeken, referentiewaarden voor CGM-afgeleide indices vast te stellen en de legitimiteit van nieuwe glucosevariabiliteitsmaten te beoordelen. Dit proefschrift geeft ook meer inzicht in de vraag of dagelijkse glucosevariabiliteit als onafhankelijke risicofactor van diabetescomplicaties kan worden beschouwd. Een dergelijke rol is het meest overtuigend voor grotere aortastijfheid, neurodegeneratie en slechtere cognitieve prestaties, aangezien de verbanden met deze uitkomsten overeenind bleven na het meenemen van verscheidene potentieel versturende factoren, waaronder leeftijd, geslacht, cardiovasculaire risicofactoren en gemiddelde glykemie, en consistent waren voor verschillende indices van dagelijkse glucosevariabiliteit.

Hoewel dit proefschrift erop gericht was om methodologische beperkingen van eerdere studies in het veld te ondervangen, kunnen bepaalde aspecten in de toekomst nog verder verbeterd worden. Aangezien de uitgevoerde onderzoeken allemaal cross-sectioneel waren, zijn prospectieve onderzoeken nodig om meer inzicht te krijgen in oorzaak en gevolg. Hoewel de deelnemersaantallen relatief groot waren in vergelijking met de meeste eerdere onderzoeken, zijn er toch nog grotere aantallen nodig om definitievere conclusies te trekken over de vraag of dagelijkse glucosevariabiliteit ook een onafhankelijke determinant zou kunnen zijn van onder andere slagaderverkalking en slechtere prestaties op andere domeinen van het denkvermogen.

Als onze bevindingen met prospectief onderzoek bevestigd worden, zou dit studies die zich richten op de gunstige effecten van gerichte verlaging van dagelijkse glucosevariabiliteit verder rechtvaardigen. In dat opzicht zou het relevant zijn om te onderzoeken welke factoren dagelijkse glucosevariabiliteit bepalen en wat hun relatieve bijdrage is. Alvleesklierfunctie, voeding en fysieke activiteit zullen naar verwachting belangrijke factoren zijn. Verder kunnen bepaalde soorten bloedsuikerverlagende medicijnen of specifieke therapeutische regimes verschillende effecten hebben op dagelijkse glucosevariabiliteit. Bovendien wordt verwacht dat een toenemend gebruik van CGM, met name van apparaten die de patiënt in een oogopslag de glucosewaarde tonen (flash glucose monitoring), en rapportage van intuïtieve indices als TIR, de behandeling en therapietrouw verder zullen optimaliseren. In het geval van bijna of volledig verlies van alvleesklierfunctie, is de kunstmatige alvleesklier waarschijnlijk de effectiefste manier om dagelijkse glucosevariabiliteit veilig te verminderen.